

Untersuchungen zur zirkadianen Rhythmik der Glukosetoleranz

von

Alfred Rose

aus

Chemnitz

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Untersuchungen zur zirkadianen Rhythmik der Glukosetoleranz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Alfred Rose
aus
Chemnitz

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs
Medizin der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr.med.E.Rügheimer

Referent: Professor Dr.med.L.Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 17. März 1975

I N H A L T

S e i t e

Einleitung	1
Probanden und Methoden	1
Ergebnisse	4
Diskussion	7
Zusammenfassung	11
Literatur	12
Abbildungen und Tabellen	17

Einleitung

Tagesschwankungen der Glukoseverwertung wurden bereits 1964 von Roberts beobachtet (13). Seitdem haben sich zahlreiche Arbeitsgruppen mit dem physiologisch und sicher auch pathophysiologisch bedeutsamen Phänomen der verminderten Glukoseverwertung in den Abendstunden beschäftigt (1-12, 14-18, 23-25). Es konnte gesichert werden, daß oral und auch intravenös applizierte Glukose morgens besser verwertet wird als abends. Als Ursache dieser zirkadianen Rhythmik wurde zunächst eine am Abend verminderte Bereitstellung von Insulin angenommen. Später jedoch fanden andere Autoren nach oraler Glukosebelastung abends höhere Insulinwerte als morgens (6). Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse über das Verhalten der Insulinsekretion zu verschiedenen Tageszeiten ergab sich die Frage, ob die Rhythmik der Glukoseverwertung auf eine quantitativ unterschiedliche Insulinfreisetzung und/oder eine veränderte Sekretionsdynamik des Hormons beruht.

Probanden und Methoden

Zum Nachweis tageszeitlicher Schwankungen der Glukosetoleranz wurden zum Teil sehr unterschiedliche Versuchsanordnungen gewählt. Da eine dreimal am Tage durchgeführte B-Zellenstimulation den herkömmlichen Ernährungsgewohnheiten am nächsten kommt, wurden zum Nachweis der Tagesrhythmik um 7, 12 und 17 Uhr des selben Tages orale Belastungen mit 50 g (= 600 Kalorien) oder

100 g Glukose (= 1200 Kalorien) durchgeführt. Durch die alleinige Verwendung von Glukose als Substrat der B-Zellenstimulation entfällt der Einfluß von Aminosäuren und Fetten, die die Insulinsekretion in unterschiedlichem Ausmaß modifizieren können.

22 gesunde männliche Probanden im Alter zwischen 18 und 25 Jahren erhielten am gleichen Tage morgens um 7 Uhr, mittags um 12 Uhr und abends um 17 Uhr Glukose in Form von Dextro-OGT^R. 17 Personen wurden mit 100 g, 14 mit 50 g, 9 Versuchsteilnehmer sowohl mit 100 als auch mit 50 g belastet.

Venenblut zur enzymatischen Blutzucker (20) und zur radioimmunologischen Insulinbestimmung (25) wurde zu Beginn sowie 30, 60, 90 und 120 Min. nach der Glukosegabe entnommen. Die Proben wurden bis zur Gerinnung bei Zimmertemperatur aufbewahrt, danach abzentrifugiert und das Serum bis zur Bestimmung eingefroren. Am Versuchstag waren Nahrungsaufnahme, Rauchen und stärkere körperliche Aktivität untersagt.

Die nach Belastung mit 50 und 100 g Glukose gemessenen Blutzucker- und Insulinkonzentrationen wurden zunächst in Form der Einzelverläufe dargestellt. Für statistische Analysen ist jedoch eine Vergleichssystematik wichtig, die intraindividuelle Vergleiche ermöglicht. Hierzu konnten die Daten derjenigen Probanden ausgewertet werden, die sowohl an der 50 g- als auch an der 100 g-Belastung teilnahmen. Sie stellen eine Zufallsauswahl der untersuchten Fälle dar.

Da die an den jeweils fünf aufeinanderfolgenden Meßzeitpunkten ermittelten Blutzucker- und Insulinwerte als voneinander abhängig gesehen werden müssen, führen die üblichen Berechnungsformeln für Standardabweichungen und Konfidenzbe-
reiche zu irreführenden Ergebnissen. Deshalb wurde auf die Wiedergabe derartiger Streuungsmaße verzichtet. Da sich weiterhin gezeigt hatte, daß bei alleiniger Berücksichtigung der Meßwerte einzelner Versuchszeitpunkte keine ausreichende Charakterisierung der individuellen Reaktionen zu verschiedenen Tageszeiten erreicht werden kann, wurde durch die Berechnung der Reaktionsflächen für Glukose und Insulin eine umfassende Kennzeichnung der individuellen Verläufe und außerdem eine wirksame Datenreduktion erzielt. Die Reaktionsflächen stellen den Flächeninhalt zwischen Ausgangsniveau und Kurvenverlauf der beiden Parameter vom Beginn bis zum Ende der Belastungsperioden dar (Abb.1). Interindividuelle Unterschiede in den Anfangswerten können hiermit ausgeglichen werden. Es entfällt damit gleichzeitig die Streuung, die durch die unterschiedlichen individuellen Ausgangssituationen bedingt wird. Bei negativen Nachschwankungen unter das Ausgangsniveau wurde der positive Flächenanteil berücksichtigt. Der negative Flächenanteil war durchweg gering und konnte vernachlässigt werden. Zur Untersuchung der Tagesrhythmik und der Dosisabhängigkeit wurden dreifache Varianzanalysen für die Glukose- und Insulinreaktionsflächen durchgeführt.

Als Einflußgrößen galten

Dosis (50 g und 100 g)

Tageszeit (morgens, mittags und abends) und

Proband ($n = 9$).

Mit Hilfe des Tests von Tukey erfolgten im Anschluß an die Varianzanalysen statistisch korrekte Paarvergleiche zwischen den 3 Tageszeiten.

Darüber hinaus wurden für alle Versuche die Perley- und Seltzer-Indices berechnet. Sie erwiesen sich jedoch für die Charakteristik des wechselseitigen Verhaltens Insulin/Glukose als unzureichend. Insbesondere waren die beiden Parameter für die statistischen Berechnungen ungeeignet und bereiteten daher Schwierigkeiten bei der Interpretation. So können z.B. die Seltzer-Indices negativ oder auch unendlich groß werden. Aus diesem Grunde wurden regressionsanalytische Verfahren zur Prüfung der Wechselbeziehung Glukose/Insulin zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten angewendet.

Ergebnisse

a) Einzelverläufe

Wie aus den Abb. 2 und 3 sowie den Tab. 1 a und 1 b hervorgeht, waren die Glukoseausgangskonzentrationen zu den verschiedenen Tageszeiten gleich. Die zunehmende Störung der Glukoseverwertung zeigte sich besonders in den 90- und 120-Min.-Werten. Sowohl nach 50 als auch nach 100 g Glukose waren die 90- und

120-Min.-Werte mittags und abends höher als morgens, darüber hinaus abends höher als mittags.

Die tageszeitlichen Unterschiede in der Insulinsekretion wurden besonders 90 Min. nach Belastung deutlich. Bei beiden Dosierungen zeigte sich ein gleichmäßiges Ansteigen von morgens nach abends.

Nach beiden Dosierungen war die maximale Glukosekonzentration morgens bereits nach 30 Min., mittags und abends dagegen erst nach 60 Min. erreicht.

Bei Applikation von 50 g Glukose wurden die maximalen Insulinspiegel zu allen 3 Tageszeiten nach 60 Min. gemessen. Bei der 100 g-Dosierung fielen die Insulinkonzentrationen morgens bereits nach 30 Min., mittags nach 60 Min. und abends erst nach 90 Min. wieder ab. Somit ähnelt das Verhalten der Insulinsekretion am Abend der bei Erwachsenen- und Altersdiabetikern bekannten protrahierten Freisetzung des Hormons.

b) Reaktionsflächen

Das Verhalten der Reaktionsflächen für Blutzucker und Insulin ist in Tab. 2 wiedergegeben.

Sowohl nach der 50- als auch nach der 100 g-Belastung stieg die Reaktionsfläche für Blutzucker von morgens nach abends signifikant an. (Test nach Tukey: $p < 0,05$) Für Insulin konnte das Anwachsen der Reaktionsflächen nur von morgens nach abends

statistisch gesichert werden ($p < 0,05$). Insgesamt ist also festzustellen, daß mit Vergrößerung der Reaktionsfläche für Glukose auch die Reaktionsfläche für Insulin ansteigt (Tab. 2 und Tab. 3).

Beim varianzanalytischen Vergleich der beiden Dosierungen ergab sich für das durchschnittliche Niveau der Reaktionsflächen weder für Glukose noch für Insulin ein signifikanter Unterschied (Tab. 3). Vermutlich lassen die sehr starken Streuungen zwischen den Probanden (Glukose und Insulin: $p = 0,01$) eventuelle Dosiseffekte nicht eindeutig erkennen. Die Heterogenität der Probanden zeigte sich auch in deren unterschiedlichen Reaktionen auf die beiden Dosierungen (Wechselwirkung Dosis x Proband: $p < 0,01$ - Tab. 3).

Die Reaktionsflächen für Glukose verhielten sich unterschiedlich. So lag der Wert für die Reaktionsfläche bei Applikation von 50 g Glukose im Mittel nur mittags niedriger als nach Gabe von 100 g Glukose. Dieses ungleiche Verhalten der Glukoseflächen wurde durch die Varianzanalyse bestätigt (Wechselwirkung Dosis x Tageszeit: $p < 0,05$ - Tab. 3).

Insgesamt lassen die Untersuchungsergebnisse zur zirkadianen Rhythmik der Glukosetoleranz folgende Aussagen zu:

1. Sowohl nach 50 als auch nach 100 g Glukose kommt es im Laufe des Tages zu einer Abnahme der Glukoseverwertung.
2. Den höheren Glukosekonzentrationen am Abend entsprechen auch höhere Insulinwerte.

3. Die Dynamik der Insulinfreisetzung weist tageszeitliche Unterschiede auf: Am Morgen wird das Hormon rascher freigesetzt als abends.
4. Die Störung der Glukoseverwertung am Abend beruht nicht auf einer quantitativ unzureichenden, sondern auf einer protrahiert verlaufenden Insulinsekretion.

Diskussion

Die Erstbeschreiber der zirkadianen Rhythmik vertraten die Auffassung, daß die Periodizität der Glukoseverwertung durch eine in den Abendstunden verminderte Bereitstellung von endogenem Insulin bedingt ist (13-16). Carrol und Nestel dagegen zeigten, daß die Insulinwerte von der 60. bis zur 180. Min. nachoraler Belastung mit 100 g Glukose abends höher sind als morgens (5). Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Untersuchungen weitgehend überein.

Die Tagesrhythmik der Glukosetoleranz wurde auch anhand von intravenösen Glukosebelastungen untersucht. Hierbei wurden abends höhere K-Werte als morgens gefunden. In Obereinstimmung mit oralen Belastungsversuchen war die Glukoseverwertung abends deutlich vermindert (1, 5, 17).

Das Verhalten der Blutzuckerkonzentrationen nach intravenöser Tolbutamidgabe war dadurch gekennzeichnet, daß der Blutzuckerabfall morgens rascher erfolgte als abends (2, 3, 4, 9).

Während die meisten Untersucher keine tageszeitlichen Schwankungen der Insulinkonzentration nach Tobutamid sahen, fanden Carrol und Nestel morgens eine stärkere Insulinfreisetzung als abends (2, 3, 9).

Der offenbar physiologische Tagesrhythmus der Glukoseverwertung soll unter Langzeitbehandlung mit Sulfonylharnstoffen und Ovulationshemmern erhalten bleiben (11, 12), während er beim Patienten mit Insulinmangeldiabetes oder beim Fettsüchtigen aufgehoben sein soll (5, 14 - 16).

Das Phänomen der zirkadianen Rhythmik wurde auch unter normalen Ernährungsbedingungen nachgewiesen (10, 24). So fanden Studlar und Hammerl beim Messen der Tagesprofile der freien Fettsäuren, des freien Glyzerins, der Triglyzeride und des Blutzuckers abends um 19 Uhr die höchsten Blutzuckerwerte. Malherbe, der drei gleiche Mahlzeiten zu verschiedenen Tageszeiten verabreichte, fand dagegen keine Unterschiede in den Blutzuckerkonzentrationen, wohl aber niedrigere Insulinwerte am Abend (17).

Tageszeitliche Schwankungen der Glukosetoleranz wurden auch an Ratten und Kaninchen beschrieben (4).

Als Ursache der zirkadianen Rhythmik wurden verschiedene Arbeitshypothesen diskutiert. Ein glukoneogentischer Effekt des Kortisols scheidet aus, da die Kortisolkonzentrationen

morgens höher sind als abends (7). Auch die Catecholamine scheinen keinen Einfluß auf die Tagesrhythmik zu haben. Nach Blockade der Adrenalinwirkung mit Phentolamin blieb die Tagesschwankung erhalten (3). Auch das Verhalten des Wachstumshormons wurde nach Glukosegabe zu verschiedenen Tageszeiten überprüft. Dabei ließen sich keine tageszeitlichen Unterschiede erkennen (11).

Eine entscheidende Untersuchung zur Klärung der Tagesrhythmik lieferten Gibson und Jarret. Die Autoren injizierten zu verschiedenen Tageszeiten Insulin (Actrapid) in einer Dosierung von 0,1 , 0,05 und 0,025 I.E./kg Körpergewicht.

Sie fanden, daß die gleiche Insulindosis morgens stärker wirkt als abends (10). Als Ursache der Tagesschwankungen mußte daher eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit des Gewebes diskutiert werden. Gleichzeitig zeigten diese Untersuchungen auch, daß die verminderte Glukosetoleranz am Abend nicht auf einem Insulinmangel beruhen kann. Dies geht auch aus unseren Untersuchungen deutlich hervor.

Jedoch muß als weitere Teilursache eine am Abend quantitativ zwar ausreichende, jedoch verzögert einsetzende Insulinsekretion diskutiert werden. Wie unsere Ergebnisse gezeigt haben, findet sich in den Abendstunden eine protrahiert einsetzende Insulinfreisetzung. So wurde der Maximalwert für Insulin nach Gabe von 100 g Glukose morgens nach 30, mittags nach 60 und abends nach 90 Min. gefunden (Tab.1).

Wenn auch das Phänomen der zirkadianen Rhythmik mit einer verminderten Glukosetoleranz in den Abendstunden als physiologisch bezeichnet werden muß, sollte dennoch jedes Kohlenhydratstoßangebot auch bei Gesunden am Nachmittag und am Abend vermieden werden, da mit den vorliegenden Untersuchungen gezeigt werden konnte, daß im Verlaufe des Tages die Glukoseverwertung abnimmt. Die Ein- und Zwei-Stundenwerte lagen in einem Bereich, wie sie beim latenten Diabetes mellitus vorkommen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde geprüft, ob die zirkadiane Rhythmik der Glukoseverwertung auf einer quantitativ unterschiedlichen Insulinfreisetzung und/oder einer veränderten Sekretionsdynamik des Hormons beruht. Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 22 gesunden männlichen Probanden im Alter zwischen 18 und 25 Jahren. Die Versuchsteilnehmer erhielten am gleichen Tage morgens um 7, mittags um 12 und abends um 17 Uhr Glukose in Form von Dextro-OGTR. 17 Personen wurden mit 100 g, 14 mit 50 g und 9 sowohl mit 100 als auch mit 50 g belastet. Venenblut zur enzymatischen Blutzucker- und zur radioimmunologischen Insulin(IMI)-Bestimmung wurde jeweils zu Beginn sowie 30, 60, 90 und 120 Min. nach Glukosegabe entnommen. Es zeigte sich, daß die Glukoseverwertung in den Abendstunden deutlich gestört war. Eine verminderte Bereitstellung von Insulin konnte als Ursache der Toleranzstörung ausgeschlossen werden. Jedoch war die Sekretionsdynamik in Form einer protrahiert einsetzenden Insulinfreisetzung in den Abendstunden erheblich gestört.

L I T E R A T U R

- 1) Abrams, R.L., Cerchio, G.M. and Graber, A.L.
Circadian variation of intravenous glucose tolerance
in man
Diabetes 17, 314 (1968)
- 2) Baker, I.A., Jarret, R.J.
Diurnal variation in the bloodsugar and plasma-
insulin, response to tolbutamid
Lancet III, 945 (1972)
- 3) Barter, P.J., Carroll, K.F. and Nestel, P.J.
Diurnal fluctuations in triglyceride, free fatty
acids, and insulin during sucrose consumption and
insulin infusion in man
J. Clin. Invest. 50, 683 (1971)
- 4) Ben-Dyke, R.
Diurnal variation of oral glucose tolerance in
volunteers and laboratory animals
Diabetologia 7, 156 (1971)
- 5) Bowen, A.J., Reeves, R.L.
Diurnal variation in glucose tolerance
Arch. int. Med. 119, 261 (1967)
- 6) Carral, K.F., Nestel, P.J.
Diurnal variation in glucose tolerance and
insulinsecretion in man
Diabetes 22, 333 (1973)

- 7) Castle, A.A., Bless, H., E.L., and Samuel, L.T.
The diurnal variation of plasma and urinary excretion
of 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects
night workers and blind subjects
J. Clin. Endocrinol. Metab. 16, 622 (1956)
- 8) Faiman, C. and Moorhouse, J.A.
Diurnal variation in the levels of glucose and related
substances in healthy and diabetic subjects during
starvation
Clin. Sci. 32, 111 (1967)
- 9) Freinkel, N., Mager, M. and Vinnick, L.
Cyclicity in the interrelationship between plasma
and glucose during starvation in normal young men
J. Lab. Clin. Med. 71, 171 (1968)
- 10) Gibson, T., Jarrett, R.J.
Diurnal variation in insulin sensitivity
Lancet II, 947 (1972)
- 11) Oakley, N.W., Mouer, D. and Wynn, V.
Diurnal variation in oral glucose tolerance: Insulin
and growth hormone. Changes with special reference
to women taking oral contraceptives
Diabetologia 9, 235 (1973)
- 12) Rigas, A.N., Bittles, A.H. Hadden, D.R. and Montgomery,
D.A.D.
Circadian variation of glucose, insulin, and free fatty
acids during long-term use of oral hypoglycemic agents
in diabetes mellitus
Br. Med. J. 4, 25 (1968)

- 13) Roberts, H.J.
Afternoon glucose tolerance testing: a key to the pathogenesis, early diagnosis and prognosis of diabetesogenic hyperinsulinism
J. Amer. Geriatr. Soc. 12, 423 (1964)
- 14) Jarrett, R.J., Keen, H.
Further observations in the diurnal variation in oral glucose tolerance
Brit. med. J. VI, 334 (1970)
- 15) Jarrett, R.J., Keen, H.
Diurnal variation of oral glucose tolerance: a possible pointer to the evolution of diabetes mellitus
Brit. med. J. I, 341 (1969)
- 16) Jarrett, R.J., Baker, I.A., Keen, H., Oakley, N.W.
Diurnal variation in oral glucose tolerance: blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon and evening
Brit. med. J. I, 199 (1972)
- 17) Malherbe, C., Gasparo, M.de, Hertogh, R.de, and Hoet, H.
Circadian variations in blood sugar and plasma insulin levels in man
Diabetologia 5, 397 (1969)
- 18) Németh, Š., Vigaš, M., Macho, L., and Štukovsky, R.
Diurnal variations of the disappearance rate of glucose from the blood of healthy subjects as revealed by intravenous glucose tolerance tests
Diabetologia 6, 641 (1970)

- 19) Perley, M., Kipnis, D.
Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide
of normal weight and obese diabetic and nondiabetic
subjects
Diabetes 15, 867 (1966)
- 20) Schmidt, F.H.
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und
Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichs-
untersuchungen mit klassischen Methoden
Internist 5, 554 (1963)
- 21) Seltzer, H.S. and Smith, W.L.
Plasma insulin activity after glucose: An index of
insulogenic reserve in normal and diabetic man
Diabetes 8, 417 (1959)
- 22) Seltzer, H.S., Allen, E.W., Herron, A.L., Jr. and
Brennan, M.T.
Insulin secretion in response to glycemic stimulus
Relation of delayed initial release to carbohydrate
intolerance in mild diabetes mellitus
J. Clin. Invest. 46, 323 (1967)
- 23) Specchia, G., Tavazzi, L., Fratino, P., and Petrobom, V.
Variazioni dell'assimilazione glucida durante la
giornata. I. Variazioni nel soggetto normale e nel
soggetto con obesita essenziale
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 43, 1891 (1967)

- 24) Studlar, M., Hammerl, H., Nebosis, G., Pichler, O.
Tagesprofile der freien Fettsäuren, des freien Glyzerins,
der Triglyzeride und des Blutzuckers bei Stoffwechsel-
gesunden
Klin. Wschr. 48,238 (1970)
- 25) Yalow, R.S. and Berson, S.A.
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 39, 1157 (1960)

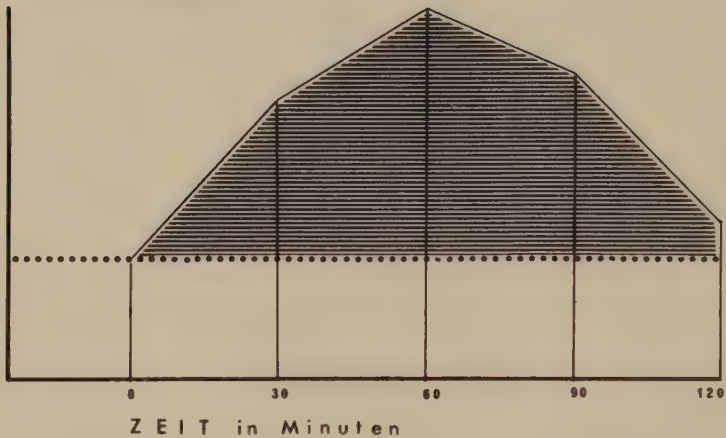
A b b i l d u n g e n

u n d

T a b e l l e n

≡ = REAKTIONSFLÄCHE

... = BASALWERT



$$R = (X_{30} - X_0) \cdot 1 + (X_{60} - X_0) \cdot 1 + (X_{90} - X_0) \cdot 1 + (X_{120} - X_0) \cdot \frac{1}{2}$$

Abb. 1

Graphische Darstellung und Formel zur Berechnung der Reaktionsflächen für Insulin(IMI)- und Blutzuckerkonzentrationen nach oraler Glukosebelastung.

50g GLUCOSE, n.14

MORGENS

MITTAGS

ABENDS

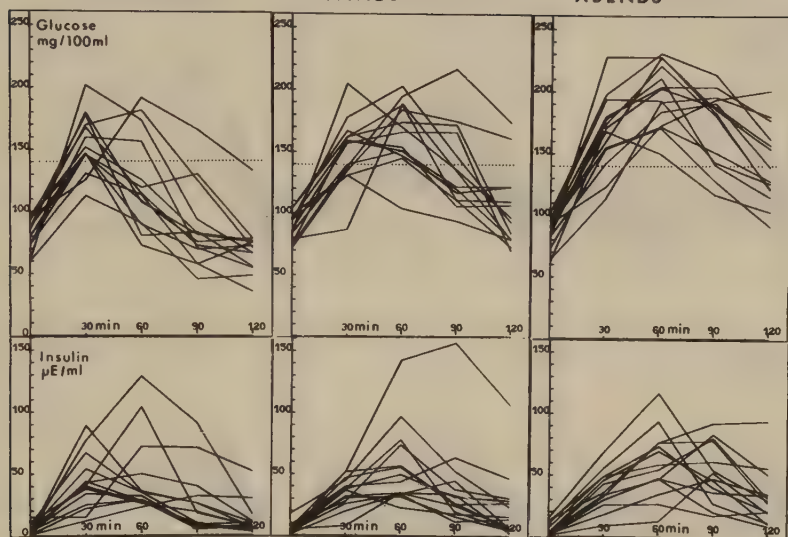


Abb. 2

Einzelverläufe der Blutzucker- und Insulin(IMI)-Konzentrationen nach oraler Belastung mit 50 g Glukose zu verschiedenen Tageszeiten (morgens 7, mittags 12 und abends 17 Uhr) - n = 14.

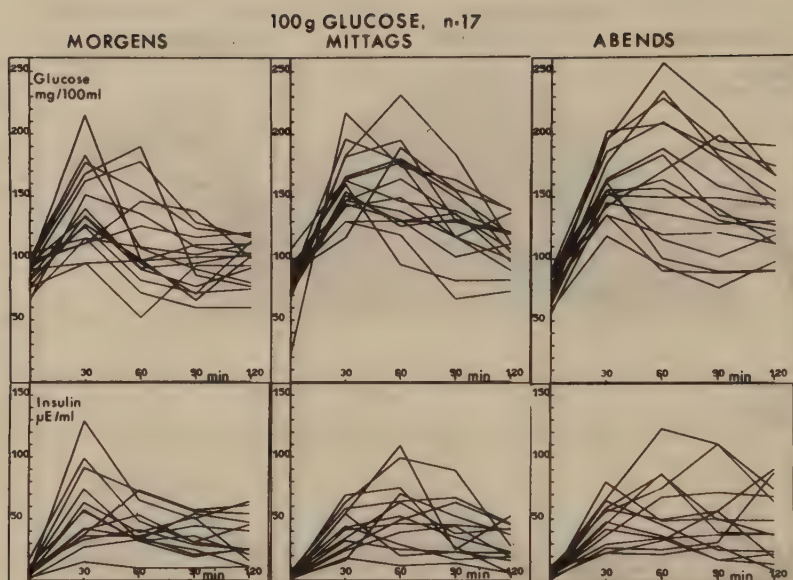


Abb. 3

Einzelverläufe der Blutzucker- und Insulin(IMI)-Konzentrationen nach oraler Belastung mit 100 g Glukose zu verschiedenen Tageszeiten (morgens 7, mittags 12 und abends 17 Uhr)
- n = 17.

Tab. 1 a)
=====

Verhalten der Blutzucker- und Insulinkonzentrationen bei Belastung mit 50 g Glukose zu verschiedenen Tageszeiten. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Range ($x_{\min} - x_{\max}$). Die Gabe von Glukose erfolgte morgens um 7 Uhr, mittags um 12 Uhr und abends um 17 Uhr. Fallzahl jeweils 9 (in allen Versuchen die gleichen Probanden)

		morgens				
		0	30	60	90	120
Glukose (mg/100 ml)	$\bar{x}$	84	157	127	96	73
	Range	61-95	126-202	73-192	58-167	36-134
IMI (μ E/ml)	$\bar{x}$	6	40	44	25	15
	Range	1-15	12-89	23-104	5-71	6-52
		mittags				
		0	30	60	90	120
Glukose (mg/100 ml)	$\bar{x}$	93	153	167	132	100
	Range	74-104	79-205	104-203	94-217	73-174
IMI (μ E/ml)	$\bar{x}$	5	35	45	31	19
	Range	1-8	8-52	23-74	16-64	3-47
		abends				
		0	30	60	90	120
Glukose (mg/100 ml)	$\bar{x}$	88	179	205	179	140
	Range	62-102	142-228	150-231	117-214	103-177
IMI (μ E/ml)	$\bar{x}$	6	41	64	55	33
	Range	1-15	18-69	35-117	21-84	10-57

Tab. 1
=====

b) Verhalten der Blutzucker- und Insulinkonzentrationen bei Belastung mit 100 g Glukose zu verschiedenen Tageszeiten. Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) sowie der Range ($x_{\min} - x_{\max}$). Die Gabe von Glukose erfolgte morgens um 7 Uhr, mittags um 12 Uhr und abends um 17 Uhr. Fallzahl jeweils 9 (in allen Versuchen die gleichen Probanden)

		morgens				
		0	30	60	90	120
Glukose (mg/100 ml)	$\bar{x}$	89	147	129	98	92
	Range	60-100	112-183	72-190	60-138	60-119
IMI (μ E/ml)	$\bar{x}$	6	57	49	41	39
	Range	1-10	27-129	33-73	21-57	11-64
		mittags				
		0	30	60	90	120
Glukose (mg/100 ml)	$\bar{x}$	78	159	163	130	105
	Range	22-108	117-217	95-231	67-183	73-139
IMI (μ E/ml)	$\bar{x}$	3	41	62	49	34
	Range	1-7	16-63	29-109	17-89	19-52
		abends				
		0	30	60	90	120
Glukose (mg/100 ml)	$\bar{x}$	79	160	161	147	133
	Range	59-90	118-196	90-256	76-218	89-189
IMI (μ E/ml)	$\bar{x}$	6	47	55	59	43
	Range	1-11	23-80	33-123	18-111	15-75

Tab.2
=====

Reaktionsflächen von Blutzucker und Insulin nach Belastung mit 50 und 100 g Glukose zu verschiedenen Tageszeiten (die Reaktionsfläche ist der positive Flächenanteil zwischen Verlaufskurve und dem Basalniveau von 0-120 Min.). Angegeben sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die 95%-Konfidenzintervalle (K.I.). Fallzahl jeweils 9

Dosierung	Reaktionsfläche von	morgens	mittags	abends
50 g (n = 9)	Glukose $\bar{x}$ (Flächeneinh.)95%-K.I.	142 77-207	181 106-257	324 259-390
	Insulin $\bar{x}$ (Flächeneinh.)95%-K.I.	97 67-128	105 81-128	155 127-184
100 g (n = 9)	Glukose $\bar{x}$ (Flächeneinh.)95%-K.I.	120 63-176	236 114-357	258 149-366
	Insulin $\bar{x}$ (Flächeneinh.)95%-K.I.	146 97-195	157 118-195	163 104-223

Tab. 3 Varianzanalysetabelle für die Reaktionsflächen von Glukose
und Insulin: F-Werte und Signifikanzniveaus

Einflußgröße: Freiheitsgrade	Dosis (1;8)	Tageszeit (2;16)	Proband (8;16)	Dosis x Tageszeit (2;16)	Dosis x Proband (8;16)	Tageszeit x Proband (16;16)
Glukosereaktions fläche	0,13-	19,70*	13,84**	5,46*	4,64**	1,92-
Insulinreaktions fläche	3,71-	6,12**	7,18**	2,70-	4,69**	1,12-

- n.s.

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. Grabner danke ich herzlich
für die Oberlassung des Themas sowie für die Unterstützung
und die wertvollen Ratschläge bei der Durchführung der
Arbeit.

Herrn Professor Dr.med.L.Demling danke ich für die Ober-
nahme des Referates.

L e b e n s l a u f

Am 15. März 1944 wurde ich als erstes Kind des damaligen Betriebsleiters und Oberingenieurs und jetzigen Oberstudienrats i. R. Emil Rose und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Schauhoff, in Chemnitz geboren.

1945 wechselten wir an den Geburtsort meines Vaters nach Coburg über, wo mein Vater als Gewerbelehrer tätig wurde. Dort besuchte ich ab 1950 die Volksschule und trat später in die Oberrealschule Ernestinum ein und legte 1965 die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1965 bis zum Sommersemester 1970 studierte ich Zahnmedizin und gleichzeitig Medizin bis zum Sommersemester 1972 an der Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg. Die zahnärztliche Vorprüfung legte ich im Mai 1968 ab, die ärztliche Vorprüfung im November 1969. Das zahnmedizinische Staatsexamen bestand ich am 11.12.1970, das medizinische Staatsexamen am 6. März 1973.

Bisher arbeitete ich 2 Jahre als Zahnarzt und zur Zeit absolviere ich meine Medizinalassistentenzeit im Kreiskrankenhaus Burglengenfeld.

Druck HOGL ERLANGEN